

• • •

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande
de

BREVET D'INVENTION

formée par

SANDOZ S.A.

pour

Nouveaux composés azoliques, leur préparation et leur
utilisation comme antifongiques et fongicides

Invention de: Helmut Enger

Revendication de la priorité des demandes de brevets déposées
en Suisse le 22 septembre 1983 sous le n° 5156/83 et le 28
novembre 1983 sous le n° 6349/83 au nom de SANDOZ S.A.

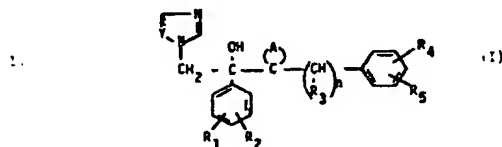
Case 900-9382



1

La présente invention a pour objet de nouveaux composés azoliques, leur préparation et leur utilisation comme fongicides pour combattre les champignons phytopathogènes et pour le traitement des infections fongiques chez l'homme.

La présente invention concerne en particulier les composés azoliques de formule I



2. dans laquelle

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur non substitués ou mono- ou poly-

halogénés ou un groupe phényle ou phénoxy non substitués ou substitués,

R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

R₄ et R₅ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un halogène,

n représente 0 ou 1,

A représente un groupe alkylène en C₂-C₇ et

n signifie 0 ou 1.

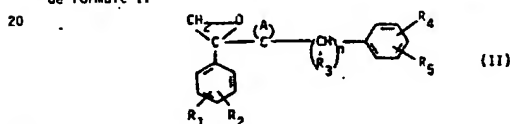
sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

L'expression "physiologiquement hydrolysable et acceptable" signifie par exemple un ester d'un composé selon l'invention dans lequel le groupe hydroxy est estérifié et qui est

hydrolysable sous des conditions physiologiques pour donner, dans le cas d'un ester, un acide qui est lui-même physiologiquement acceptable, par exemple non toxique aux doses désirées.

- Les groupes et les restes alkyle inférieurs présents contiennent de préférence de 1 à 5 atomes de carbone, spécialement de 1 à 3 atomes de carbone; les groupes alcényle et alcynyle inférieurs contiennent de préférence de 2 à 5 atomes de carbone, spécialement 2 ou 3 atomes de carbone. Par halogène, on entend le fluor, le chlore, le brome ou l'iode. Comme exemples de groupes halogénés représentés par R_1 et R_2 on peut citer les groupes mono-, di- ou trisubstitués tels que CF_3 , CH_2Cl , C_2H_5Cl , $CH=CH_2$, $OCHF_2$, SCF_3 , C_6H_5Br , ClC_6H_4 et $Cl_2C_6H_3O$. Comme exemples de groupes non substitués appropriés représentés par R_1 et R_2 on peut citer l'hydrogène, les halogènes et les groupes CH_3 , C_2H_5 , $CH=CH_2$, $C\equiv CN$, OCH_3 , $SOCH_3$, C_6H_5 , C_6H_5O et NO_2 .

Les composés de formule I, leurs sels d'addition d'acides et leurs dérivés physiologiquement hydrolysables et acceptables peuvent être préparés selon l'invention en faisant réagir un composé de formule II



avec un composé de formule III



dans lesquelles R_1 à R_5 , Y, m et n sont tels que définis plus haut et M représente l'hydrogène, un métal ou un groupe trialkylsilyle.

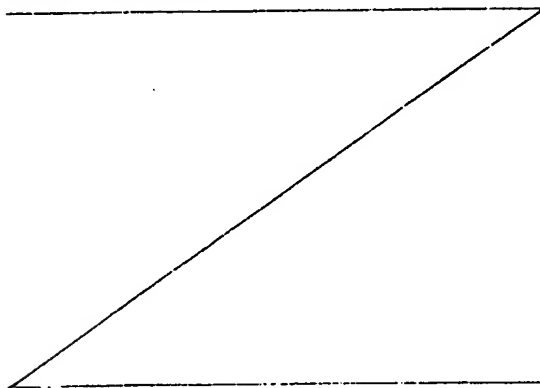
SECRET

et en isolant le composé ainsi obtenu sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

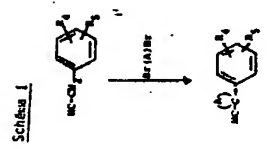
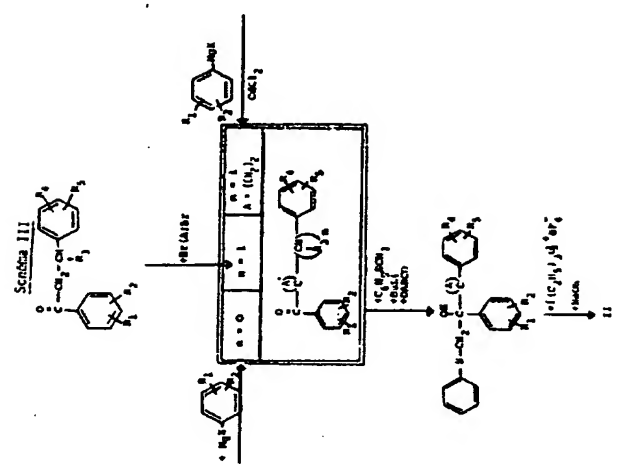
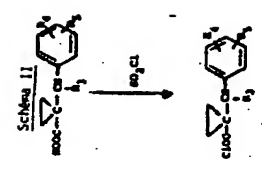
- La réaction peut être effectuée selon les méthodes
- 5 habituelles, par exemple en traitant un composé de formule III dans laquelle M représente l'hydrogène, en solution dans un solvant inerte sous les conditions de réaction, par exemple le diméthylsulfoxyde, par l'hydrure de sodium et en ajoutant ensuite l'oxiranne de formule II de préférence dissous dans le même solvant et en
- 10 agitant le mélange à la température ambiante.

Comme exemples de métaux représentés par M on peut citer les métaux alcalins tels que le sodium; comme exemple de groupe trialkylsilyle on peut citer par exemple le groupe triméthylsilyle.

- Le produit final désiré peut être isolé et purifié selon
- 15 les méthodes habituelles et être récupéré sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.



9000



Les bases libres et les autres formes telles que les sels et par exemple les esters, peuvent être converties l'une dans l'autre selon les méthodes habituelles.

Les produits de départ de formule II sont nouveaux et peuvent être préparés par exemple selon les schémas réactionnels 1, 2 et 3 dans lesquels R_1 à R_5 , A et n sont tels que définis plus haut, sauf indication contraire, et DABCO signifie le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane. Ces réactions peuvent être effectuées selon les méthodes habituelles, par exemple comme décrit aux exemples. Les produits peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles ou être soumis directement à la réaction ultérieure.

Les autres produits intermédiaires sont connus ou peuvent être préparés de manière analogue aux procédés connus et/ou à ceux décrits dans les exemples ci-après.

Les composés de formule I possèdent d'intéressantes propriétés chimiothérapeutiques, en particulier des propriétés antimycosiques par application locale et par voie orale et peuvent donc être utilisés en thérapeutique pour combattre les infections et les maladies provoquées par les mycètes. Cette activité antimycosique a été mise en évidence dans des essais in vitro sur des familles et types variés de mycètes, par exemple Trichophyton, Aspergillus, Microsporium, Sporothrix et Candida dans des essais de dilution en série à des concentrations comprises entre 1,5 et 100 $\mu\text{g/ml}$ et dans l'essai d'inhibition de la germination (C. albicans) à une concentration de 0,05 $\mu\text{g/ml}$. L'activité antimycosique a été également mise en évidence in vivo, par exemple après administration des composés par voie orale à des doses comprises entre environ 3 et 25 mg/kg chez des souris et chez des rats chez lesquelles on a provoqué une infection vaginale.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent être utilisés comme médicaments, en particulier comme antifongiques.

Pour leur utilisation en thérapeutique comme antifongiques, les composés de l'invention seront administrés à une dose quotidienne comprise entre environ 20 et 1500 mg, avantageusement

en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires contenant chacune d'environ 5 à 750 mg de substance active, ou sous une forme à libération retardée.

Les composés peuvent être utilisés sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable, par exemple sous forme de chlorhydrate, d'hydrogène-fumarate ou de naphthalène-1,5-disulfonate, ou sous forme d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable. Ces formes ont le même ordre d'activité que les bases libres.

L'invention concerne donc également les composés de formule I, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable, pour l'utilisation comme médicaments, notamment comme antifongiques. L'invention comprend également un médicament contenant, comme substance active, un composé de formule I sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

En tant que médicaments, les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de compositions pharmaceutiques contenant la substance active en association avec des diluants ou véhicules chimiothérapeutiquement acceptables et, éventuellement, avec d'autres excipients. De telles compositions, qui font également partie de l'invention, peuvent se présenter par exemple sous forme de comprimés, de capsules, de crèmes, de teintures ou de préparations injectables, destinées à être administrées par voie orale, topique, intraveineuse ou parentérale.

Les composés de l'invention sous forme de base libre ou sous forme de sel ou de complexe métallique acceptables en agriculture, sont aussi appropriés pour combattre les champignons phytopathogènes. Cette activité fongicide a été mise en évidence, entre autres, dans des essais in vivo contre *Uromyces appendiculatus* (rouille du haricot) sur des haricots à racines, contre d'autres champignons des rouilles (tels que *Hemileia*, *Puccinia*) sur le café, le blé, le lin et les plantes ornementales (par exemple le géranium

et les gueules-de-loup), et contre Erysiphe cichoracearum sur le concombre et autres oidiums (par exemple E. graminis f.sp. tritici, E. gran. f. sp. hordei, Podosphaera leucotricha, Uncinula necator) sur le blé, l'orge, les pommes et la vigne.

5 Les significations préférées des substituants sont les suivantes:

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,
a) l'hydrogène,

b) un halogène, spécialement le chlore, ou

10 c) R₁ ou R₂ représente l'hydrogène et l'autre représente un halogène, spécialement F ou Cl,

R₃ = a) l'hydrogène,

b) un groupe alkyle,

R₄ et R₅ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,

15 a) l'hydrogène,

b) un halogène, spécialement F ou Cl ou

c) R₄ ou R₅ représente l'hydrogène et l'autre représente un halogène, spécialement F ou Cl,

Y = a) H,

20 b) CH₃,

A = a) un groupe allylène en C₂, C₄ ou C₆,

b) un groupe éthylène ou butylène,

n = a) 0,

b) 1.

25 Les combinaisons de telles significations sont spécialement préférées. Les bases libres et les sels d'addition d'acides sont préférés.

Un groupe de composés particulièrement préféré est celui comprenant les composés de formule I dans laquelle

30 R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,

l'hydrogène, un halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur éventuellement halogénés ou un groupe phényle ou phénoxy éventuellement substitués.

- 5 R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle,
 R₄ représente l'hydrogène ou un halogène,
 R₅ représente un halogène,
 Y représente CH ou N,
 A représente un groupe alkylène en C₂-C₇ et

- 10 n signifie 0 ou 1,

sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

Un autre groupe de composés est celui comprenant les composés de formule I dans laquelle R₁ et R₂ représentent

- 15 l'hydrogène ou un halogène, R₃ représente l'hydrogène, R₄ et R₅ représentent l'hydrogène ou un halogène et Y, A et n sont tels que définis plus haut.

Dans ce groupe, l'halogène signifie de préférence F ou Cl et l'un de R₁ et R₂ et l'un de R₄ et R₅ représente l'hydrogène. Dans ce cas, l'halogène est situé de préférence en position para.

- 20 Un composé préféré est le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H,1,2,4-triazole-1-yl)éthyl]-1-(4-fluorophényl)cyclopropane, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

- 25 Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples, toutes les températures sont indiquées en degrés Celsius.

EXEMPLE 1: 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H,1,2,4-triazole-1-yl)éthyl]-1-(4-chlorophényl)cyclopropane

- 30 Tout en agitant et en refroidissant par de la glace, on mélange sous atmosphère d'argon une solution de 1,81 g de 1,2,4-triazole dans 20 ml de diméthylsulfoxyde anhydre avec 0,63 g d'hydruure de sodium (une dispersion à environ 50% dans l'huile

minérale) et on laisse ensuite le mélange se réchauffer à la température ambiante en l'espace d'une heure. On ajoute ensuite à ce mélange une solution de 0,8 g de 2-[1-(4-chlorophényl)]cyclopropyl-2-(4-chlorophényl)-oxirane dans 5 ml de diméthylsulfoxyde anhydre et on agite pendant 24 heures à la température ambiante. Pour le traitement ultérieur, on verse le mélange réactionnel dans une solution saturée de chlorure de sodium, on l'extraît avec de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on l'évapore. On dissout le produit brut dans un peu de dichlorométhane et on le dilue avec de l'éther, ce qui donne des cristaux incolores; F = 103-106°.

On peut préparer les composés suivants en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 ou tel qu'indiqué précédemment:

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Y	A*(CH ₂) _n	Caractéristiques physico-chimiques
2	4-Cl	H	-	H	4-Cl	CH	2	0 F. 196-198°
3	4-Cl	H	-	H	4-Cl	N	4	0 F. 127-135°
4	4-Cl	H	-	H	4-Cl	CH	4	0 F. 155-160°
5	4-Cl	H	H	H	4-Cl	N	2	1 F. 140-150°
6	4-Cl	H	H	H	4-Cl	CH	2	1 F. 183-185°
7	4-Cl	H	H	H	4-Cl	CH	4	1 F. 169-172°
8	4-Cl	H	-	H	2-F	N	2	0 F. 120°
9	4-F	H	-	H	4-F	N	2	0 F. 103-105°
10	4-Cl	H	-	H	4-F	N	2	0 F. 125°
11	H	H	-	H	H	N	2	0 F. 185-187°

Les produits de départ peuvent être préparés comme suit:

A) Z-[1-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorophényl)oxiranne
 (pour les exemples 1 et 2)

a) 1-(4-chlorophényl)cyclopropane-carbonitrile

On dissout 30 g de cyanure de 4-chlorobenzyle dans 300 ml d'un mélange de tétrahydrofurane et de diméthylsulfoxyde anhydres (1/1), refroidi à 10° et on fait réagir le mélange sous agitation avec 79 g d'hydroxyde de sodium pulvérisé et anhydre (dans un broyeur à billes). A ce mélange on ajoute goutte à goutte 37,1 g de 1,2-dibromométhane tout en agitant à fond afin que la température ne dépasse pas 15°. On agite ensuite le mélange pendant 45 minutes à la température ambiante, on le verse dans une solution saturée de chlorure de sodium et on l'extraie avec de l'acétate d'éthyle. On lave les phases d'acétate d'éthyle avec une solution de NaCl, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous vide. Le résidu est distillé sous vide; E = 92-94°/1,33 pascal. Le produit commence à cristalliser dans le réfrigérant; F = 42-45°.

b) 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-chlorophényl)cyclopropane

On prépare une solution de (.) ignard selon les méthodes habituelles à partir de 54,9 g de 4-bromochlorobenzène et 7,5 g de copeaux de magnésium dans de l'éther anhydre. A ce mélange, on ajoute goutte à goutte 17 g de 1-(4-chlorophényl)cyclopropane-carbonitrile et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures. On mélange avec soin le mélange réactionnel sous refroidissement avec la moitié de son volume en HCl 6N et on le chauffe au reflux pendant 3 heures pour hydrolyser la cétimine qui s'est formée. Pour le traitement ultérieur, on dilue le mélange dans une solution de NaCl, on l'extraie avec de l'acétate d'éthyle, on l'évapore et on le chromatographie sur gel de silice 60 (éther de pétrole/éther: 10/1). On obtient une huile incolore qui est homogène selon la chromatographie en couche mince et le spectre RMN.

Spectre RMN (CDCl₃): 1,25 et 1,68 (chacun 2H, m, CH₂); 7,18 (4H, m); 7,25 (2H, m); 7,70 (2H, m).

c) 1-(4-chlorophényl)-1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-phénylthio]-éthyl-cyclopropane

On refroidit à 0° et sous atmosphère d'argon une solution de 7,46 g de thioanisole et de 6,74 g de 1,4-diazabicyclo-[2.2.2] octane ("DABCO") dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre et on la mélange lentement avec une solution de 3,85 g de n-butyllithium dans du n-hexane. On laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante et on continue d'agiter pendant 40 minutes. On refroidit encore le mélange à 0°, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de 7 g de 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-chlorophényl)cyclopropane dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre et, après avoir retiré le réfrigérant, on continue d'agiter pendant 45 minutes. On effectue le traitement ultérieur en versant le mélange dans une solution de NaCl refroidie par de la glace, on l'extraît avec de l'acétate d'éthyle, on l'évapore et on chromatographie le résidu sur gel de silice 60 (toluène/éther de pétrole : 1/1). On obtient une huile incolore qui est homogène selon la chromatographie en couche mince et le spectre RMN.

Spectre RMN (CDCl₃): 0,63 et 1,30 (chacun 2H, m, cyclopropane-CH₂); 3,94 (1H, s, OH); 3,42 et 3,83 (chacun 1H, AB-q, J = 13, Hz, -SCH₂); 6,8-7,4 (13H, m, aromatiques).

d) 2-(1-(4-chlorophényl)cyclopropyl)-2-(4-chlorophényl)oxirane

On dissout 8 g de 1-(4-chlorophényl)-1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-phénylthio]éthyl-cyclopropane dans 30 ml de dichlorométhane anhydre et on fait réagir ce mélange avec 9,1 g de fluoroborate de triéthylxonium sous agitation à la température ambiante pendant 3 heures. On ajoute ensuite un volume égal d'hydroxyde de sodium 0,5N et on agite le mélange pendant la nuit. Pour le traitement ultérieur, on sépare les phases, on élimine le solvant et on chromatographie le résidu sur gel de silice 60 (toluène/éther de pétrole : 1/1). On obtient une masse visqueuse et incolore qui est homogène selon la chromatographie en couche mince et le spectre RMN.

Spectro RMN (CDCl₃): 0,7-1,25 (4H, m, cyclopropane); 2,92 et 3,10 (chacun 1H, AB-q, J=5,4Hz, -CH₂O); 7,0-7,3 (8H, m, aromatiques).

SECRET

B) 2-[1-(4-fluorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorophényl)oxirane
(pour l'exemple 10)

a) 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-fluorophényl)cyclopropane

On prépare une solution de Grignard selon les méthodes habituelles à partir de 45,2 g de 4-bromochlorobenzène et 6 g de copeaux de magnésium dans de l'éther anhydre. Après avoir fait réagir au reflux pendant 30 minutes, on ajoute goutte à goutte et sous agitation 6 g de pyridine anhydre et ensuite 12,7 g de 1-(4-fluorophényl)cyclopropanecarbonitrile. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures, on le mélange avec soin sous refroidissement par de la glace avec 250 ml d'HCl 6N et on le chauffe au reflux pendant 3 heures pour hydrolyser la cétimine qui s'est formée. Pour le traitement ultérieur, on dilue le mélange avec une solution de NaCl, on l'extraie avec de l'acétate d'éthyle, on l'évapore et on chromatographie le résidu sur gel de silice 60 [mélange 1:1 de toluène et d'éther de pétrole (E = 60-80°)]. On obtient une huile incolore qui est homogène selon la chromatographie en couche mince et le spectre RMN.

Spectre RMN (CDCl₃): 1,33 et 1,66 (chacun 2H, m, cyclopropane);

6,85-7,35 (6H, m, aromatiques); 7,60-7,75 (2H, m, aromatiques).

b) 1-(4-fluorophényl)-1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-phénylthio]éthyl-cyclopropane

On procède de manière analogue à celle décrite sous A). Le composé est utilisé à l'étape suivante sans autre purification.

c) 2-[1-(4-fluorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorophényl)oxirane

On procède de manière analogue à celle décrite sous A).

Spectre RMN (CDCl₃): 0,6-1,2 (4H, m, cyclopropane); 2,88 (1H, d, J=5,4 Hz) et 3,08 (1H, d, J=5,4 Hz, -CH₂O); 6,8-7,3 (8H, m, aromatiques).

C) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopentyl]-2-(4-chlorophényl)oxirane
(pour les exemples 3 et 4)

On procède de manière analogue à celle décrite sous A) ou B).

60054

13

a) 1-(4-chlorophényl)cyclopentane-carbonitrile

Huile incolore; E = 116°/1,33 pascal (pure à 99% selon la chromatographie liquide à haute pression).

Spectre RMN (CDCl₃): 1,8-2,6 (8H, m); 7,3-7,5 (4H, m).

5 b) 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-chlorophényl)cyclopentane

Spectre RMN (CDCl₃): 1,6-2,6 (8H, m); 7,15-7,40 et 7,52-7,65 (ensemble 8H, m).

c) 1-(4-chlorophényl)-1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-phénylthio]-éthyl-cyclopentane

Spectre RMN (CDCl₃): 1,2-2,3 (18H, m); 3,22 (1H, s, OH); 3,28 et 3,83 (chacun 1H, AB-q, J=13Hz); 6,9-7,3 (13H, m).

d) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopentyl]-2-(4-chlorophényl)oxirane

Spectre RMN (CDCl₃): 1,5-2,05 (8H, m); 2,74 et 3,27 (chacun 1H, AB-q, J=5Hz); 6'4-6,79 (2H, m); 7,06-7,27 (8H, m).

15 e) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorobenzyl)oxirane
(pour les exemples 5 et 6)

f) 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-chlorophényl)cyclopropane

On prépare une solution de Grignard selon les méthodes habituelles à partir de 14,4 g de 4-bromochlorobenzène et 2 g de copeaux de magnésium dans 100 ml d'éther anhydre. On ajoute 6,9 g de chlorure de cadmium pulvérisé et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 heure. On remplace l'éther par 100 ml de benzène anhydre et on ajoute en une seule fois à 60° une solution de 15 g de chlorure de 1-(4-chlorobenzyl)cyclopropane-carboxyle dans 20 ml de benzène. On chauffe au reflux pendant 1 heure le mélange résultant, on le verse sur une solution de chlorure d'ammonium refroidie par de la glace et on l'extraie avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique successivement avec une solution d'HCl 2N et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore. Après chromatographie sur gel de silice 60 (toluène) on obtient le composé du titre sous forme de cristaux incolores. F = 92-93°.

000000

14

Pour les étapes b) et c) on procède de manière analogue à celle décrite sous A) ou B).

b) 1-(4-chlorophényl)-1-[1-(4-chlorobenzyl)-1-hydroxy-2-phénylthio]-éthyl-cyclopropane

5 c) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorobenzyl)oxirane
Huile incolore.

E) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopentyl]-2-(4-chlorobenzyl)oxirane
(pour l'exemple 7)

si 1-(4-chlorobenzyl)-1-(4-chlorobenzyl)cyclopentane

10 On dissout 5 g de 4-chloro-3-(4-chlorophényl)propio-
phénone dans 50 ml d'un mélange 1:1 de tétrahydrofurane et de
diméthylsulfoxyde anhydres refroidi à 0° et on mélange l'ensemble
sous agitation avec 7 g d'hydroxyde de sodium pulvérisé (dans un
broyeur à billes). On ajoute à 0° et sous agitation vigoureuse
15 3,86 g de 1,4-di-bromobutane dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre.
Après avoir retiré le bain de refroidissement, on agite le mélange
pendant encore 40 minutes, on le verse ensuite dans une solution
saturée de NaCl et on l'extraie avec de l'acétate d'éthyle. On lave
les phases organiques réunies avec du chlorure de sodium, on les
20 sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous vide. On
chromatographie le résidu sur gel de silice 60 (toluène/éther de
pétrole : 4/1). On isole le composé du titre à partir de la seconde
fraction principale, sous forme d'une huile incolore.

Spectre RMN (CDCl₃): 1,6-2,4 (8H, m); 3,15 (2H, s); 6,6-7,6 (9H, m).

25 Pour les étapes b) et c) on procède de manière analogue à
celle décrite sous A) ou B).

b) 1-(4-chlorophényl)-1-[1-(4-chlorobenzyl)-1-hydroxy-2-phénylthio]-éthyl-cyclopentane

Huile incolore.

30 c) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(2-chlorobenzyl)oxirane

On fait réagir le produit brut huileux sans purification
ultérieure.

000249

15

5) 2-[(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(2-fluorophényl)oxirane
(pour l'exemple 8)

On procède de manière analogue à celle décrite sous A) ou

B).

1) 1-(2-fluorophényl)cyclopropanecarbonitrile

E = 66°/13,33 pascal

Spectre RMN (CDCl₃): 1,40 et 1,63 (chacun 2H, m, cyclopropane); 6,5-7,4 (4H, m, aromatiques).

2) 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(2-fluorophényl)cyclopropane

25 Spectre RMN (CDCl₃): 1,35 et 1,30 (chacun 2H, m, cyclopropane); 6,5-7,4 (4H, m, aromatiques).

3) 1-(2-fluorophényl)-1-[(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-phényl]éthyl-cyclopropane

26 Spectre RMN (CDCl₃): 0,50-0,85 (2H, m, cyclopropane); 1,34 (2H, m, cyclopropane); 3,10 (1H, s, -OH); 3,50 et 3,96 (chacun 1H, dq, J=1,5-2 et 1,8 Hz, -CH₂); 6,8-7,3 (13H, m, aromatiques).

4) 2-[(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(2-fluorophényl)oxirane

27 Spectre RMN (CDCl₃): 0,55-1,15 (4H, m, cyclopropane); 2,93 (1H, d, J=12 et 3,14 Hz, -CH, J=5,4 et 2,0 Hz, -CH₂O); 6,9-7,2 (8H, m, aromatiques).

5) 2-[(4-fluorophényl)cyclopropyl]-2-(4-fluorophényl)oxirane
(pour l'exemple 9)

On procède de manière analogue à celle décrite sous A) ou

B).

28 1-(4-fluorophényl)cyclopropanecarbonitrile

E = 66°/13,33 pascal

Spectre RMN (CDCl₃): 1,35 et 1,70 (chacun 2H, m, cyclopropane); 7,0-7,4 (4H, m, aromatiques).

2) 1-(4-fluorobenzoyl)-1-(4-fluorophényl)cyclopropane

30 Spectre RMN (CDCl₃): 1,30 et 1,66 (chacun 2H, m, cyclopropane); 6,5-7,25 (8H, m, aromatiques).

9000

16

c) 1-(4-fluorophényl)-1-[1-(4-fluorophényl)-1-hydroxy-2-phénylthio]-éthyl-cyclopropane

Spectre RMN (CDCl_3): 0,48-0,85 (2H, m, cyclopropane); 1,32 (2H, m, cyclopropane); 3,07 (1H, s, -OH); 3,43 et 3,86 (chacun 1H, AB-q, $J=13,1$ Hz, -SCH₂); 6,8-7,3 (13H, m, aromatiques).

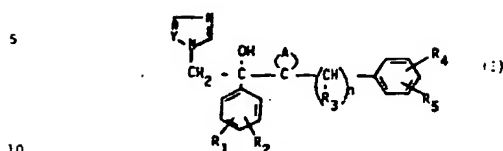
5

d) 2-[1-(4-fluorophényl)cyclopropyl]-2-(4-fluorophényl)oxirane

Spectre RMN (CDCl_3): 0,6-1,2 (4H, m, cyclopropane); 2,90 (1H, d, $J=5,4$ Hz); 3,08 (1H, d, $J=5,4$ Hz, -CH₂O); 6,8-7,3 (8H, m, aromatiques).

REVENDICATIONS

1. Un composé azolique de formule I



dans laquelle

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle

15 inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur non substitués ou mono- ou poly-halogénés ou un groupe phényle ou phénoxy non substitués ou substitués,

R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

20 R₄ et R₅ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un halogène,

n représente 0 ou 1,

A représente un groupe alkylène en C₂-C₇ et

n signifie 0 ou 1,

25 sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

2. Un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

30 a) R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur éventuellement halogénés ou un groupe phényle ou phénoxy éventuellement substitués,

CH X

18

- R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle,
 R₄ représente l'hydrogène ou un halogène,
 R₅ représente un halogène,
 Y représente CH ou N,
 5 A représente un groupe alkylène en C₂-C₇ et
 n signifie 0 ou 1, ou
 b) R₁, R₂, R₄ et R₅ représentent chacun, indépendamment les uns des
 autres, l'hydrogène ou un halogène,
 R₃ représente l'hydrogène ou
 10 c) R₁ et R₄ représentent l'hydrogène, R₂ et R₅ représentent chacun,
 indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un halogène,
 R₃ représente l'hydrogène ou
 d) R₁ et R₄ représentent l'hydrogène,
 R₂ et R₅ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre le
 15 fluor ou le chlore,
 R₃ représente l'hydrogène ou
 e) R₂ et R₅ sont situés en position para et représentent le fluor ou
 le chlore,
 R₁ et R₄ représentent l'hydrogène,
 20 R₃ représente l'hydrogène,
 sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide
 ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable
 3. Un composé azolique, caractérisé en ce qu'il est
 choisi parmi
 25 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-
 éthyl]-1-(4-chlorophényl)cyclopropane;
 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,3-imidazole-1-yl)-
 éthyl]-1-(4-chlorophényl)cyclopropane;
 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-
 30 éthyl]-1-(4-chlorophényl)cyclopentane;
 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,3-imidazole-1-yl)-
 éthyl]-1-(4-chlorophényl)cyclopentane;
 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-
 éthyl]-1-(4-chlorobenzyl)cyclopropane;

5 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H,1,2,4-triazole-1-yl)-
éthyl]-1-(2-fluorophényl)cyclopropane; et
le 1-[1-(4-fluorophényl)-1-hydroxy-2-(1H,1,2,4-triazole-1-yl)-
éthyl]-1-(4-fluorophényl)cyclopropane.
sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un
10 dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

15 5. Le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)éthyl]-1-phényl-cyclopropane, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

$$\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}_3)_n-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$$

5

5888

dans lesquelles R_1 à R_5 , Y, A et n sont tels que définis à la revendication 1,

et M représente l'hydrogène, un métal ou un groupe trialkylsilyl,

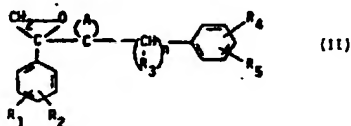
5 et on isole le composé ainsi obtenu sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

7. Les composés azoliques spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable, pour l'utilisation comme médicaments.

8. Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, comme substance active, un composé azolique spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

9. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé azolique spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable, en association avec un diluant ou véhicule chimiothérapeutiquement acceptable.

10. Un composé de formule II



900594

21

dans laquelle

R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,
l'hydrogène, un halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle
inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, alcoxy
5 inférieur ou alkylthio inférieur non substitués ou mono- ou poly-
halogénés ou un groupe phényle ou phénoxy non substitués ou
substitués.

R_3 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

R_4 et R_5 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,
10 l'hydrogène ou un halogène.

A représente un groupe alkylène en C_2-C_7 et

n signifie 0 ou 1.

11. Produits et procédés en substance comme ci-
dessus décrit avec référence aux exemples cités.

13 septembre 1984

SANDOZ S.A.

Bullington H. Beck

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.